

ОТЗЫВ

официального рецензента

**на диссертационную работу Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны
«Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке
заболеваемости маловесных детей», представленную на соискание ученой
степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»**

1. Актуальность темы исследования

Диссертация Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны представляет собой научное исследование, посвященное важной и актуальной теме, обладающее на сегодняшний день несомненной практической и теоретической значимостью.

Маловесные дети до настоящего времени остаются ведущей группой риска реализации высокой заболеваемости и смертности среди всех новорожденных детей. Внедрение новых технологий выхаживания этого контингента детей: проведение антенатальной стероидной терапии женщинам с риском преждевременных родов и антибактериальная терапия в родах, раннее применение назального СРАР и адекватный лечебно-охранительный режим позволили значительно повысить выживаемость этих новорожденных (Чувакова Т.К. 2015, Taylor R.G. 2017). Маловесные дети подвержены инфекциям по причине незрелости их иммунной системы к моменту рождения и несовершенства неспецифических барьерных механизмов (Fogel A.D. 2016).

Диагностика неонатальных инфекций строится на тщательном анализе анамнеза матери, оценке факторов риска со стороны новорожденного, клинических симптомов и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Без диагностики инфекционных факторов и их устранения (или уменьшения неблагоприятного воздействия) крайне трудно добиться выживаемости детей данной группы.

Вышеуказанные факты определяют актуальность и практическую значимость оценки инфекционного фактора у маловесных детей с целью проведения им комплекса диагностических мероприятий, призванных уменьшить риск летального исхода и инвалидизации. Несмотря на многочисленные исследования по изучению инфекций у детей, многие аспекты этой проблемы окончательно не решены и диктуют необходимость дальнейших поисков решения. Актуальность данной проблемы подтверждается также наличием 3 авторских прав и 2 уведомлений о положительном результате на патент. Работа выполнена в инициативном порядке.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертации

Диссертация Алтынбаевой Г.Б. представляет собой результаты исследования, посвященные актуальной проблеме современной неонатологии - ранним и поздним неонатальным инфекциям у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения

результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, состоящего из 217 источников.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, четко изложены цели и задачи, научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертант приводит обзор современной литературы, в котором освещает современные представления о рождении детей с малым весом, спектр инфекционных заболеваний и современные методы лабораторной диагностики, принципы лечения и профилактики инфекций у данной группы детей. Необходимо отметить, что диссертантом качественно, детально проведен литературный поиск с использованием авторитетных источников и со ссылкой на литературу с высокой доказательной базой. Литературный обзор свидетельствует о хорошей подготовленности диссертанта по данной теме.

Во второй главе представлены материал и методы исследования. Дизайн исследования представлен подробно в виде таблицы и рисунка. Исследование проведено в 3 этапа. Четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов. Исследуемый материал обладает репрезентативностью и соответствует цели и задачам диссертации. Автором использованы широкий спектр современных, информативных методик, позволяющих получить достаточно целостную картину по изучаемой проблеме. Положительным моментом является то, что автор использовала и неинвазивные методы диагностики, что очень важно для маловесных детей.

Результаты собственных исследований изложены в четырех последующих главах диссертации. В каждой главе обоснованность и достоверность научных результатов подтверждается показательными таблицами (34), рисунками (21) и заключающими резюме. Достоинством работы также являются 5 клинических примеров, подробно описанных диссертантом и свидетельствующие о зрелости автора, как врача практика. Полученные результаты полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям PhD по специальности 6D110100 – Медицина.

3. Степень обоснованности научных положений, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность разработанных в диссертации научных положений, рекомендаций подтверждается:

1. Тщательным анализом работ отечественных и зарубежных ученых в области инфекционных заболеваний у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации
2. Использованной библиографией, включающей 217 источников по исследуемой в диссертационной работе проблеме
3. Результатами исследования, отраженными в 15 научных публикациях из них 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Web of Science Core Collection «Гематология и Трансфузиология»
4. Результатами работы, которые обсуждались на 5 республиканских и международных конференциях

5. Логикой проведенного исследования с использованием современных информативных методик

6. Статистическими методами исследования, применяемыми с позиций доказательной медицины: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов.

4. Степень новизны каждого научного положения, выводов и рекомендаций практическая значимость результатов исследований

Новизна научных положений теоретически обоснована и подтверждена практически, свидетельствует о личном вкладе автора в исследование. Продуманность работы, применение информативных методов исследования, многоаспектность и в то же время комплексность исследований системы «мать-плацента-плод» во взаимосвязи позволили автору получить новые факты и сформулировать новые выводы:

1. В структуре смертности новорожденных, 91,5% составляют недоношенные дети, среди которых 30,4% являются маловесными к сроку гестации. Причем неонатальные инфекции в структуре летальных исходов составляют 36,8%. Поздние неонатальные инфекции отмечаются в 1,5 раза чаще, чем ранние (60 и 40%; соответственно). Этот результат получен автором на основании ретроспективного анализа 204 историй развития новорожденных, умерших в периоде новорожденности в течение 2012-2015 гг

2. Выявлены анте-интранатальные факторы инфицирования недоношенных детей, маловесных к сроку гестации: отягощенный акушерский анамнез у матери (73,9%), бактериурия (69,6%), преждевременное излитие околоплодных вод (39,1%), многоводие (18,4%); инфекционно-воспалительные процессы гнойно-некротического характера составных частей последа: децуидит (82,6%), васкулит (60,9%), хориоамнионит (56,5%), интервиллизит (46,8%), фуникулит (39,1%). Данный вывод получен диссертантом на основании ретроспективного анализа 204 обменных карт и истории родов женщин, а также патоморфологического исследования плацент этих женщин.

3. Морфогистологические исследования умерших детей (n=75) с ранней (n=30) и поздней (n=45) неонатальной инфекцией подтвердили результаты клинико-лабораторных данных о преимущественном повреждении системы гемостаза. На основании 1,2 и 3 вывода докторант сформулировала собственное видение концепции прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций.

4. Этиологическая структура ранних неонатальных (внутриутробных) инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, представлена в 88% случаев неспецифической бактериальной флорой. Этот вывод получен автором в результате проспективного обследования недоношенных детей с использованием современных методов серологического, молекулярно-биологического и бактериологического исследования и подтверждает данные других исследователей.

5. У недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, предиктором ранней неонатальной инфекции установлен пресепсин (специфический фрагмент

рецептора макрофагов CD14), а предиктором поздней неонатальной инфекции – прокальцитонин (полипептид, неактивный предшественник кальцитонина). Результат новый, так как автор определила не только чувствительность и прогностическую значимость позитивного и негативного результатов, но и обнаружила положительную корреляционную связь между уронями пресепсина и СРБ при ранней неонатальной инфекции. Важным подтверждением новизны является наличие авторского права № 2755 от 20 ноября 2017г

6. Неинвазивным маркером некротического энтероколита является фекальный кальпротектин (маркер интестинального воспаления) - Se -89,4%, PPV -89,5% и NPV - 94,7%. Результат новый и также подтверждается авторским правом №37 от 6 января 2017г.

7. Разработана схема профилактического применения витамина К₁ у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

Этот результат обладает новизной, так как докторант обосновала схему применения витамина К и получила результат, свидетельствующий об уменьшении частоты геморрагических осложнений у обследуемых детей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Новизна подтверждается наличием авторского права №2686 от 17.ноября 2017г.

Таким образом, рассмотрение автором прогностического значения инфекционного фактора в оценке заболеваемости маловесных детей позволило выдвинуть новые выводы, которые могут быть широко использованы в практической работе врачей.

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа имеет достаточную степень новизны основных результатов и сформулированных выводов.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Выполненная научная работа Алтынбаевой Г.Б. характеризуется внутренним единством с последовательным обоснованным решением поставленных задач, раскрывающих цель исследования. Поставленные в научной работе задачи служат достижению целевой установки, предусматривающей повышение эффективности диагностики неонатальных инфекций у недоношенных детей маловесных к сроку гестации. Выполненные комплексные исследования позволили докторанту определить ранние доклинические диагностические критерии инфекционного процесса. В заключение рецензируемой работы логично обоснованы выводы, которые согласуются с целью и задачами исследования. Выносимые на защиту практические рекомендации обоснованы углубленным анализом и квалифицированной интерпретацией.

В целом, работа написана на достаточно высоком исследовательском уровне, ее отличает легкость восприятия, строгая логичная последовательность изложения материала.

Таким образом, представленная научная работа обладает внутренней согласованностью и единством.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи

Практическая значимость работы бесспорна, так как она содержит новые результаты, направленные на решение важной научно-прикладной проблемы педиатрии – разработке четких диагностических критериев неонатальных инфекций и возможности прогнозирования риска возникновения инфекционного процесса у маловесных к сроку гестации детей, что безусловно приведет к снижению заболеваемости и смертности у детей данной группы. Для решения данной проблемы автор рекомендует:

- применять разработанную концепцию прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций
- использовать в качестве ранних лабораторных критериев неонатальной инфекции у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации - пресепсин (специфический фрагмент рецептора макрофагов CD14) и прокальцитонин (полипептид, неактивный предшественник кальцитонина).
- своевременно диагностировать некротический энтероколит с применением неинвазивных экспресс-тестов: кальпротектина (маркера интестинального воспаления), гемоглобин-гаптоглобинового комплекса (маркера язвенного процесса)
- широко использовать в практике разработанный «Алгоритм диагностики неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации»
- для профилактики геморрагических осложнений у маловесных к сроку гестации детей применять витамин К₁ (амри К) при рождении, на 7, 14, 21 дни жизни.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе Центра перинатологии и детской кардиохирургии г.Алматы и в учебном процессе по неонатологии в КазНМУ (имеются 3 акта внедрения)

Кроме того, практическую значимость исследования подтверждают наличие 3 авторских прав и 2 уведомления о положительном результате на патент.

Таким образом, полученные результаты отвечают критериям новизны и практической значимости, что подтверждается документально выводами, достигнутыми автором, а также очевидностью ее практической направленности.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций, основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Результаты, основные положения диссертации достаточно полно отражены в печати. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Web of Science Core Collection «Гематология и Трансфузиология», 5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК. 5 публикаций в материалах международных и республиканских конференций.

Вышеизложенное позволяет надеяться, что научная и медицинская общественность хорошо ознакомлены с результатами данной работы.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Работа Алтынбаевой Г.Б. представляет законченную рукопись научного труда, оформленного в виде диссертации на соискание ученой степени доктора философии. Наряду с положительной оценкой научно-исследовательской работы имеет место ряд замечаний и предложений по оформлению диссертации:

1. Рекомендую дополнить диссертацию структурным элементом «Нормативные ссылки»
2. В таблицах №11 и 12 желательно в графе неонатальная инфекция расшифровать ранняя или поздняя инфекция
3. Оформление списка использованной литературы необходимо привести в соответствие с требованиями (№20,41)
4. В работе имеются стилистические неточности, единичные опечатки (стр.97,109,110)

Приведенные замечания носят рекомендательный характер, не умаляют ценности и научно-практической значимости проведенного исследования. В будущем, хотелось бы, чтобы работа на этом не закончилась и имела бы продолжение. Рекомендую оформить результаты работы в виде методических рекомендаций для врачей неонатологов, педиатров, детских инфекционистов и врачей общей практики.

В целом, работа производит позитивное впечатление, тем не менее считаю возможным задать в порядке дискуссии следующие вопросы:

1. Для прогнозирования неонатальных инфекций Вами разработана концепция, включающая не только наличие перинатальных факторов риска инфицирования, но и изменения в последе. Результаты патоморфологического исследования последа приходят обычно через несколько суток. Поэтому насколько они будут информативны в это время для практикующих врачей?
2. Для профилактики геморрагического синдрома у недоношенных детей Вы рекомендуете введение витамина К. Ведь, как известно, в патогенезе геморрагического синдрома играют роль не только витамин К зависимые факторы свертывания крови?
3. Предлагаемые Вами инвазивные (пресепсин, прокальцитонин) и неинвазивные (фекальный кальпротектин, гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс) методы диагностики неонатальных инфекций по ценовой политике могут ли широко использоваться в клинической практике врачами?

9. Заключение о соответствии диссертации требованиям правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) специальности 6D110100

Диссертационная работа Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке заболеваемости маловесных детей» является законченным квалификационным трудом, свидетельствующим о зрелости соискателя как самостоятельного ученого. В

диссертации содержится решение приоритетной медико-социальной проблемы педиатрии, связанной с раскрытием индикаторов инфекционного фактора у маловесных к сроку гестации недоношенных детей. Полученные новые данные являются основой для своевременной диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. Результаты данного исследования будут существенным резервом в снижении детской смертности и заболеваемости и полностью соответствует профилактической направленности педиатрии.

Учитывая актуальность, научную новизну, практическую значимость полученных результатов считаю, что диссертационная работа Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии и диссертант без сомнения заслуживает присвоения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100-Медицина.

Официальный рецензент:

**Профессор кафедры семейной и
доказательной медицины АО
«Медицинский университет Астана»
доктор медицинских наук**



К.К. Джаксалыкова

ЗАМАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН РАСТАЙМЫН
АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ
ПЕРСОНАЛДЫ БАСҚАРУ БӨЛІМІНІҢ БАСТЫҒЫ